

L' HANTAVIROSE FAIT ENCORE PARLER D'ELLE

M. BOURHABA (1), J.B. GIOT (2), D. MUKEBA TSHIALALA (2), P. LEONARD (3), F. FRIPPIAT (3),
M. MOUTSCHEN (4)

RÉSUMÉ : Nous proposons ici une revue de littérature abordant l'histoire, l'étiologie, la physiopathologie, l'épidémiologie, la clinique, le traitement et la prévention de la néphropathie épidémique (NE) qui représente, en Belgique, la seule forme d'hantavirose.

MOTS-CLÉS : *Hantavirus - Néphropathie épidémique - Campagnol roussâtre*

A REVIEW ABOUT NEPHROPATHIA EPIDEMICA

SUMMARY : We propose a review of history, aetiology, pathophysiology, clinical features, treatment and prevention of nephropathia epidemica (NE) which represents the only form of Hantavirus infection in Belgium.

KEYWORDS : *Hantavirus - Nephropathia epidemica - Bank vole*

INTRODUCTION

C'est essentiellement la recrudescence des cas d'hantavirose en région liégeoise en 2005 qui motive cette nouvelle publication sur la néphropathie épidémique (NE). Plus de quarante infections sérologiquement avérées ont en effet été recensées dans notre seul établissement (M. Bourhaba – communication personnelle).

Bien que le sujet ait déjà été abordé précédemment dans cette même revue (1, 2) et en dépit de nombreuses publications internationales de qualité sur le sujet, il nous est apparu que cette affection demeurerait peu connue du corps médical.

HISTORIQUE

Bien qu'actuellement classée dans la catégorie des infections émergentes, l'hantavirose est une zoonose ancienne, vraisemblablement déjà présente en Chine il y a plus de mille ans (3).

La première description moderne de l'affection remonterait à 1913 (3).

Ameuille, médecin militaire français, décrit durant la première guerre mondiale plusieurs cas de «néphrite azotémique pure» (3, 4).

Brown postule en 1916 que la «néphrite de guerre» («trench nephritis»), décrite lors de la première guerre mondiale, est d'origine virale (5, 6).

Japonais et Russes aboutissent aux mêmes conclusions au début des années 40 après avoir induit, par inoculation d'urine de malades filtrée ou de broyats d'organes de rongeurs, des affections de présentations similaires, respectivement dénommées «epidemic haemorrhagic fever» (EHF) et «haemorrhagic nephrosonephritis» (HNN) (3, 5).

En 1934, Myhrman décrit, en Suède, des cas de néphrites aiguës et propose le terme «nephropathia epidemica» en 1945 après que l'affection se soit présentée de manière épidémique en Laponie durant la seconde guerre mondiale (3).

Durant la guerre de Corée (1950-1953), la «fièvre hémorragique de Corée» ou «korean hemorrhagic fever» (KHF) affecte 3.000 soldats onusiens (3, 5).

En 1965, Gajdusek postule une étiologie commune à ces diverses affections (5, 7).

En 1976 et 1977, Lee et al. isolent respectivement un des antigènes, puis l'agent étiologique de la KHF, qui se révèle effectivement être un virus. Cette première souche est baptisée «Hantaan» en référence à la rivière du même nom séparant les 2 Corées et à proximité de laquelle fut trouvé le mulot *Apodemus agrarius*, porteur du virus (8, 9).

En 1980, la souche responsable de la NE est isolée dans les poumons d'un campagnol roussâtre en Finlande (10).

Les premiers cas sporadiques d'hantavirose sont décrits en Belgique en 1983 (11).

En 1993 une nouvelle affection baptisée «hantavirus pulmonary syndrome» (HPS) est identifiée sur le continent américain (12).

PATHOGÈNE

Les hantavirus (HTV) sont des virus enveloppés à ARN négatif de 90 à 100 microns, appartenant à la famille des Bunyaviridae (13, 14, 15).

Ils sont inactivés par la chaleur, le pH acide, les désinfectants, les solvants lipidiques, les UV et la dessiccation.

Le génome est segmenté en trois. Le segment long (L) code pour l'ARN polymérase, le moyen (M) pour les protéines d'enveloppe G1 et G2 et le court (S), pour la nucléoprotéine N (16).

Plus de trente génotypes, classés en quatre groupes de répartitions géographiques et de spécificités d'hôtes distinctes, ont actuellement été

(1) Etudiante en Médecine, ULg.

(2) Assistant clinique, (3) Résident Spécialiste, (4) Chef de Service, Service des Maladies infectieuses, CHU Sart Tilman, Liège.

dénombrés, mais seuls 20 apparaissent impliqués en médecine humaine (17).

Le groupe comprenant les génotypes Thottapalayam et Thaïlande n'est pas pathogène pour l'homme, raison pour laquelle il n'est pas repris dans le tableau I.

Les virus Sin Nombre et apparentés, sévissent exclusivement sur le continent américain causant un œdème pulmonaire non cardiogénique sévère appelé syndrome pulmonaire à hantavirus (HPS) dont la mortalité atteint 50% (3, 18, 19).

Les autres génotypes sont responsables d'un syndrome baptisé «fièvre hémorragique avec syndrome rénal» (FHSR) dont la présentation clinique varie selon la souche (3).

La forme sévère du FHSR est liée aux génotypes Hantaan (HTN) et Dobrava (DOB) affectant respectivement l'Asie et l'Europe de l'Est.

L'infection se présente comme une fièvre hémorragique avec insuffisance rénale létale dans 5 à 15% des cas.

La souche Puumala (PUU), retrouvée en Europe Centrale et de l'Ouest, en Russie de l'Ouest ainsi qu'en Finlande et en Scandinavie, n'occasionne qu'une forme bénigne de la maladie dénommée «néphropathie épidémique» (NE) dont la mortalité ne dépasse pas 1% (10).

C'est sur cette dernière affection que nous nous attarderons plus particulièrement puisqu'il s'agit jusqu'ici du seul sérotype à l'origine d'infections dans notre pays (13).

La FHSR causée par la souche Seoul (SEO) est de gravité intermédiaire aux souches Dobrava/Hantaan et Puumala.

HÔTE

Les hantavirus ont pour hôtes principaux des rongeurs de la famille des Muridae comprenant 3 sous-familles (Murinae, Arvicolinae et Sigmodontinae). Des cas d'infection à HTV ont cependant été recensés dans de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux (20).

TABLEAU I: PRINCIPAUX HANTAVIRUS PATHOGÈNES

Type Hantaan	Type Puumala	Type Sin Nombre
Hantaan		Sin Nombre
Dobrava Aa	Puumala	Bayou
Dobrava-Af	Tula	Black Creek
Seoul		Canal
		Andes
		New York

L'hôte attitré du génotype Puumala est le campagnol roussâtre, *Clethrionomys glareolus*, appartenant à la sous-famille des Arvicolinae.

Ce rongeur omnivore mesure entre 8 et 12 cm et doit son nom à la coloration brun rouge de son dos, les flancs étant, quant à eux, grisâtres.

Il ne semble pas affecté par le portage chronique du virus (20, 22, 23).

Hôte et virus ont vraisemblablement coévolué depuis plusieurs milliers d'années (3, 23, 24).

Les mécanismes impliqués dans la persistance virale demeurent obscurs, mais pourraient dépendre à la fois de la réponse immunitaire de l'hôte, de la réplication virale au sein de cellules immunitaires et d'une régulation de la réplication virale induite par le virus lui-même (23).

Des anticorps et/ou antigène PUU ont par ailleurs été retrouvés chez d'autres espèces de rongeurs (*M. agrestis*, *O. zibethicus*, *A. sylvaticus*, *R. norvegicus*) (13, 25). La signification de ces observations reste incertaine. Il est possible qu'il s'agisse d'hôtes accidentels du virus au même titre que l'homme (26).

Dans notre pays, le campagnol roussâtre affectionne particulièrement les forêts mixtes de feuillus et de conifères (notamment l'épicéa) riches en plantes herbacées et arbustes fournissant gîtes et nourriture (lichens, myrtilles,...) (26, 27), ce qui diffère quelque peu de ce qui a été observé en Suède (28, 29).

Ces sites privilégiés constituent vraisemblablement des foyers où le seuil de population demeure suffisant pour permettre le maintien de l'infection durant les années non-épidémiques (13, 27).

La transmission entre rongeurs est horizontale et la séroprévalence augmente avec l'âge (3, 13, 23, 30).

Si la séroprévalence chez les rongeurs semble corrélée à la densité de population durant les années épidémiques, la situation est vraisemblablement différente durant les années non épidémiques où les comportements sociaux et les caractéristiques de l'habitat influenceraient d'avantage le séroprévalence.

La transmission entre rongeurs en automne serait par ailleurs liée aux comportements agressifs associés à la reproduction tandis qu'au printemps elle semble d'avantage associée à la promiscuité (partage de nid, toilette) (27).

TRANSMISSION HUMAINE

L'homme s'infecte le plus souvent par inhalation de déjections aérosolisées (fèces ou urines)

du rongeur et beaucoup plus rarement par morsure ou par pénétration cutanéomuqueuse.

Aucun cas de transmission interhumaine n'a été identifié pour le Puumala.

Seul le génotype Andes s'est révélé transmissible d'homme à homme (31).

On estime à plus de 150.000 le nombre de cas annuels de HFRS de par le monde (17).

Durant les années épidémiques, deux pics sont généralement observés, le plus marqué entre juin et septembre et le second, moins important, entre janvier et mars (32, 33).

Les variations annuelles de cas humains ont été corrélées dans plusieurs études, aux fluctuations de densité des populations de rongeurs liées, notamment, à l'abondance de nourriture (13, 27, 29, 30, 33).

Les variations saisonnières par contre, semblent d'avantage liées aux comportements humains ou animaux (activités de plein air en été et pénétration des rongeurs dans les habitations durant les périodes froides) (33, 35).

L'affection touche préférentiellement les hommes et la tranche d'âge la plus exposée est celle des 20-50 ans avec un âge moyen aux alentours de 40 ans (27, 35, 36).

Les principales activités à risque sont les contacts avec des rongeurs, la manipulation de bois, le camping, les exercices militaires, la rénovation ou le nettoyage d'habitation en zone à risque (en particulier, les endroits demeurés clos de manière prolongée et où ont pu trouver refuge les campagnols). Les habitations situées en bordure de forêt sont particulièrement exposées (35).

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

Durant les années non-épidémiques, la NE touche essentiellement dans notre pays les régions forestières du sud des provinces de Namur et du Hainaut ainsi que l'Ouest de la province du Luxembourg. Bien que moins touchée, l'affection n'est pas rare dans la province de Liège où 24 cas ont été recensés entre 1996 et 2003. Le sud-ouest de la province est particulièrement à risque et l'incidence y dépasse 2/100.000 habitants. En période épidémique, des cas ont cependant été recensés dans toutes les provinces (10, 13, 26, 27, 35, 37).

En ce qui concerne la France, c'est principalement le Nord Est (Ardennes) qui est touché (3, 37, 33).

Les épidémies sont fréquentes en Belgique (1987, 1990, 1993, 1996, 1999, 2001, 2003).

Cette année 2005, a elle aussi été marquée par une recrudescence nette du nombre de cas d'hantavirose, puisque 92 cas ont été reportés par le laboratoire de référence pour la seule période janvier-mai 2005 (39). Nous avons, pour notre part, recensé au CHU de Liège, une quarantaine de cas pour l'ensemble de l'année (Bourhaba – communication personnelle).

CLINIQUE

Les 5 phases de la NE classiquement décrites sont reprises ci-dessous (33, 40).

Nous insistons néanmoins sur le caractère extrêmement pléiomorphe et fréquemment paucisymptomatique de l'affection expliquant en partie que cette pathologie soit sous-diagnostiquée (20).

PHASE FÉBRILE

Elle débute après 1 à 4 semaines d'incubation, de manière brutale, associant un syndrome grippal, d'intenses céphalées, des myalgies et une fièvre souvent élevée. Il peut exister une pharyngite et une toux sèche de même qu'un exanthème, le plus souvent localisé au visage et à la partie supérieure du tronc.

La myopie aiguë consécutive à l'oedème des corps ciliaires est un signe pathognomonique à rechercher.

PHASE ALGIQUE

Elle débute classiquement au deuxième jour de l'apparition des symptômes.

Elle se manifeste par des nausées, des vomissements ainsi que des douleurs abdominales et dorsales intenses, souvent peu soulagées par les antalgiques de base. Le tableau peut aller jusqu'à mimer une urgence chirurgicale.

La phase algique peut parfois précéder la phase fébrile tout comme elle peut être absente, laissant alors à la place un syndrome grippal isolé.

PHASE OLIGURIQUE

Conséquence d'une insuffisance rénale aiguë, elle se caractérise par une diminution de la diurèse allant parfois jusqu'à l'anurie, associée à une prise de poids qui peut être importante et au développement d'oedèmes.

Contrairement à ce qui est observé dans la FHSR sévère, les signes hémorragiques sont rares et bénins (épistaxis, hémorragies conjonctivales...) dans la NE.

Les hypotensions marquées et les chocs hypovolémiques caractéristiques de la phase hypo-

tensive de la FHRS sévère sont eux aussi très rares.

PHASE POLYURIQUE

Elle est marquée par une diurèse quotidienne de 3 à 6 l menant en quelques jours à la régulation de la surcharge et signe la récupération rénale.

PHASE DE CONVALESCENCE

Une fatigue persistante et souvent marquée précède généralement la guérison définitive.

PRONOSTIC

L'histoire naturelle de l'affection est marquée par une évolution le plus souvent spontanément favorable. Dans moins de 5% des cas, une dialyse transitoire s'avère nécessaire tandis que la mortalité est comprise entre 0,5 et 1% (20, 33, 40).

Les très rares décès sont attribués à la survenue de complications parmi lesquelles ont été recensés quelques cas d'ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), de syndrome de Guillain-Barré, d'hémorragie hypothalamique et de choc hémorragique (40, 41).

Bien que certains auteurs rapportent chez quelques patients la persistance de lésions rénales légères susceptibles d'élever la pression artérielle, l'affection ne laisse en général aucune séquelle (42).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

BIOLOGIE SANGUINE ET URINAIRE

La thrombopénie est quasiment toujours présente au début de l'affection (33, 40). La cytolysé hépatique est retrouvée dans environ 40% des cas (33, 40). L'insuffisance rénale est inconstante.

Ainsi, l'oligurie serait observée dans environ 70% des cas (40).

Une protéinurie (de présentation le plus souvent glomérulaire) serait quant à elle retrouvée chez 70 à 95% des patients, l'élévation de la créatinine dans environ 55% des cas et l'hématurie dans 50 à 85% des cas (33, 40).

Il existe par ailleurs souvent une hypoprotéïnémie, un syndrome inflammatoire et une leucocytose à prédominance neutrophilique (1, 33, 40).

Dans notre expérience, nous avons constaté une élévation de la CRP dans 97% des cas (Bourhaba – communication personnelle).

Une diminution du cholestérol total et du cholestérol HDL peut être observée, de même qu'une augmentation de la triglycéridémie (1).

La biologie se normalise avec l'amendement des symptômes à la phase polyurique tandis que la protéinurie disparaît classiquement vers le 12ème jour. La créatinémie se normalise après 2 à 6 semaines (11).

RADIOGRAPHIE THORACIQUE

L'atteinte pulmonaire est cliniquement nettement moins marquée que dans le HPS. Des anomalies radiographiques peuvent cependant être observées jusque dans 50% des cas (syndrome de surcharge, syndrome alvéolaire, syndrome interstitiel) (37).

ECHOGRAPHIE RÉNALE

Les reins peuvent apparaître augmentés de taille et hyperéchogènes (40). Un épanchement périrénal est parfois visualisé. Ces éléments demeurent cependant aspécifiques et la contribution de l'échographie au diagnostic de certitude est nulle.

BIOPSIE RÉNALE

La biopsie rénale n'aide généralement pas au diagnostic, objectivant d'aspécifiques lésions de néphrite tubulo-interstitielle avec respect relatif des glomérules (40, 43). Seule, l'hémorragie interstitielle de la jonction cortico-médullaire est évocatrice d'une NE (40).

Des lésions glomérulaires peuvent être observées au microscope électronique.

Cinq cas de glomérulonéphrites membranoprolifératives de type I vraisemblablement attribuables à des infections par Puumala ont été décrits (44).

SÉROLOGIES ET PCR

La sérologie amène au diagnostic de certitude.

La détection des IgG par immunofluorescence indirecte (IFI) et des IgM par ELISA (enzyme linked immunoassay) indirect constituent le gold standard actuel (20, 17).

Les IgG apparaissant dans les 10 à 15 jours suivant le début de l'infection, elles peuvent être absentes au début de la maladie. Seules sont alors retrouvées les IgM.

Dans de rares cas, les IgM peuvent aussi être absentes en cas de prélèvement extrêmement précoce.

Des faux positifs en IgM peuvent être observés notamment en cas d'activation lymphocy-

taire polyclonale (EBV par exemple). Un contrôle de sérologie après une quinzaine de jours peut donc être proposé dans ces situations afin de s'assurer de l'apparition des IgG.

Le PRNT (plaque reduction neutralization test), technique laborieuse, détermine avec certitude le sérotype, mais a peu d'utilité en routine (20).

La PCR est surtout intéressante pour les études phylogénétiques. Elle n'est pas disponible en routine. Par ailleurs, elle n'est positive qu'au tout début de l'infection en raison de la virémie courte (45, 46).

En pratique, le délai d'obtention des résultats sérologiques étant souvent de deux à trois semaines, le diagnostic est avant tout clinique.

Nous recommandons par ailleurs, pour la Belgique que les prélèvements soient envoyés à l'Hôpital Militaire Reine Astrid à Bruxelles, laboratoire de référence national pour les hantavirus.

PHYSIOPATHOLOGIE

Bien que la physiopathologie des infections à hantavirus demeure incomplètement comprise, il semble établi que la pathogénie résulte d'avantage de la réaction immunitaire que d'une cytotoxicité virale directe (17).

La cellule endothéliale constitue très vraisemblablement une des cibles centrales de l'infection.

La pénétration du virus au sein des cellules est médiée par les b3intégrines par ailleurs impliquées dans l'adhésion entre cellules et dans l'agrégation plaquettaire (17, 47).

L'infection virale déclenche par ailleurs une réaction immunitaire humorale et cellulaire associée à la sécrétion de nombreuses cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, INF- γ , TNF- α).

Il en résulte une augmentation de la perméabilité vasculaire avec oedème interstitiel, extravasation d'hématies et hypovolémie ainsi qu'un certain degré de coagulation intravasculaire avec consommation des plaquettes.

Les mécanismes à l'origine de l'atteinte préférentielle des poumons dans le HPS ou des reins dans la FHRS restent obscurs.

Dans l'infection à Puumala, une importante infiltration péri-tubulaire par des cellules inflammatoires avec expression accrue de cytokines a cependant été observée (17).

L'absence de modèle animal extrapolable à l'homme complique l'étude de la physiopathologie. Certaines tentatives d'infections simiennes

pourraient néanmoins s'avérer contributives (49).

IMMUNITÉ

Humorale

Le taux d'IgA1 est élevé dans la phase aiguë de l'infection à Puumala tandis que de faibles titres de ces immunoglobulines sont retrouvés à distance de l'infection aiguë (17).

Les taux d'IgE (totaux et spécifiques) sont eux-aussi élevés en début d'infection et pourraient être impliqués dans la physiopathologie (17).

Les taux d'IgM, en particulier dirigés contre la protéine N, sont élevés en début d'affection et persistent plus de 6 mois.

Les IgG, en particulier IgG1 apparaissent plus tardivement et persistent tout au long de la vie (17).

Cellulaire

La phase aiguë de l'affection est marquée par une augmentation du nombre de CD8 avec inversion du rapport CD4/CD8 associée à une activation de ces cellules T et à la sécrétion de cytokines (17).

Les cellules T mémoires apparaissent elles aussi rapidement (17). L'importance de la réponse CD8 semble corrélée à la gravité de la maladie (17).

Haplotype HLA

L'haplotypes HLA-B8, DRB1*0301 et DQ2 semblent corrélés à une sévérité accrue de la maladie au contraire de l'haplotype B-27 (17, 44).

Persistence de l'immunité

Il n'y a pas actuellement d'élément en faveur d'une persistance de l'infection virale ou de réinfection à partir du même sérotype, mais une possible infection par un second sérotype n'est pas exclue (17).

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel est large et peut comprendre certaines infections bactériennes (méningococcémies, septicémies à bacilles gram négatifs, endocardites, leptospirose), virales (néphrites à Coxsackie, SUH, VIH, hépatites virales, influenza...), parasitaire (paludisme) ou affections dysimmunitaires (LED, PAN, GN post streptococcique). L'anamnèse est déterminante pour rechercher un des facteurs de risque d'exposition spécifique.

TRAITEMENT

Le traitement de la NE est symptomatique : apports hydroélectrolytiques et diurétiques, antalgiques et antipyrétiques.

L'aspirine, les AINS et les IEC sont peu indiqués compte tenu de la thrombopénie et de l'insuffisance rénale aiguë.

Dans les formes sévères de FHSR et dans le HPS, un traitement étiologique par administration précoce de ribavirine pourrait être efficace (50).

Ce traitement n'a pas d'indication dans la NE.

Différentes stratégies sont envisagées pour développer des vaccins (17), mais leur utilité dans la NE apparaît elle aussi limitée.

PRÉVENTION

Quelques mesures prophylactiques peuvent réduire le risque d'infection. Il est notamment conseillé d'éviter les contacts avec des rongeurs ou des nids sans être pourvu de vêtements de protection, de se mettre dos au vent pour manipuler rongeurs, nids ou bois, de nettoyer les habitations à risque avec de l'eau de javel après humidification préalable du sol pour limiter l'aérosolisation, d'aérer les endroits clos de manière prolongée pendant au moins 30 minutes, de disposer des pièges contre les rongeurs, de combler les voies d'entrée possibles dans les habitations et de ne pas laisser d'aliments accessibles (35).

CONCLUSION

Bien que le nombre de cas d'hantavirose puisse fortement varier d'une année à l'autre, il ne s'agit à l'évidence pas d'une pathologie rare.

La partie de la province de Liège située sur la rive droite de la Meuse, bien que moins exposée que les régions frontalières avec la France, s'avère fréquemment touchée.

En raison de symptômes polymorphes, l'anamnèse orientée et une biologie de routine permettent souvent de suspecter le diagnostic. Sur base de notre expérience, la notion de contact avec des rongeurs, voire de simple activité en forêt, un syndrome grippal, une myopie aiguë, la mise en évidence d'une thrombopénie associée à une altération des transaminases même en l'absence d'altération de la fonction rénale doit faire évoquer ce diagnostic.

La prise en charge repose essentiellement sur le traitement symptomatique et sur la sur-

veillance de survenue de complications qui demeurent néanmoins rares.

La prévention passe par l'information de la population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weekers L, Biessaux Y, Lamproye A, et al.— La néphropathie épidémique à Hantavirus. *Rev Med Liege* 1997, **52**, 515-519.
2. Mouftaou F, Nkoghe D, Betea D, et al.— Le cas clinique du mois : Un nouveau cas de néphropathie épidémique à Puumala virus. *Rev Med Liege*, 2000, **55**, 102-104.
3. Le Guenno B.— Les Hantavirus. *Med Mal Inf*, 1997, **27**, 703-710.
4. Ameuille P.— Les néphrites de guerre. In «*Revue Générale de Pathologie de Guerre*». Vigot Frères éditeurs, 1916, 1-43.
5. Van Hooste WLC, Vaerewijck M.— Hantavirose in Europa : een literatuuroverzicht. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2002, **58**, 105-114.
6. Brown WL.— Trench nephritis, *Lancet*, 1916, 391-399.
7. Gajdusek DC.— Viral hemorrhagic fevers-special reference to hemorrhagic fevers with renal syndrome (epidemic hemorrhagic fever). *J. pediatr*, 1962, **60**, 841-857.
8. Lee HW, Lee PW.— Korean Hemorrhagic Fever. Demonstration of causative antigen and antibodies. *Korean J Intern Med*, 1976, **19**, 371-383.
9. French G, Foulke R, Brando O, et al.— Korean haemorrhagic fever. Propagation of the aetiological agent in a cell line of human origine. *Science*, 1981, **211**, 1046-1048.
10. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, et al.— Nephropathia epidemica : detection of antigen in bank vole and serologic diagnosis in human infection. *J Inf Dis*, 1980, **141**, 131-134.
11. Van Ypersele de Strihou C, Vandenbroucke JM, Levy M, et al.— Diagnosis of epidemic and sporadic interstitial nephritis due to hantaan-like virus in Belgium. *Lancet*, 1983, **2**, 1493.
12. CDC.— Outbreak of acute illness in Southwestern United States. *MMWR*, 1993, **42**, 421-424.
13. Escutenaire S, Chalon P, Verhagen R, et al.— Spatial and temporal dynamics of Puumala hantavirus infection in red bank vole (*Clethrionomys glareolus*) populations in Belgium. *Virus Res*, 2000, **67**, 91-107.
14. Schmaljohn CS, Dalrymple JM.— Analysis of Hantaan virus RNA : evidence of a new genus of Bunyaviridae. *Virology*, 1983, **131**, 482-491.
15. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM, et al.— Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science*, 1985, **227**, 1041-1044.
16. Elliott RM.— Molecular biology of the Bunyaviridae. *J Gen Virol*, 1990, **71**, 501-522.
17. Maes P, Clement J, Gavrillovskaia I, et al.— Hantaviruses : immunology, treatment, and prevention. *Viral Immunol*, 2004, **17**, 481-497.
18. Nichols S, Spiropoulou C, Morzunov S, et al.— Genetic identification of hantavirus associated with an out-

- break of acute respiratory illness. *Science*, 1993, **262**, 914-917.
19. Khan AS, Ksiazek TG, Peters CJ.— Hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet*, 1996, **347**, 739-741.
 20. Clement J, Mc Kenna P, Groen J, et al.— Epidemiology and laboratory diagnosis of Hantavirus (HTV) infections. *Acta Clin Belg*, 1995, **50**, 9-19.
 21. Yanagihara R, Amyx HL, Gadjusek DC.— Experimental infection with Puumala virus, the aetiological agent of nephropathia epidemica, in bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *J Virol*, 1985, **55**, 34-38.
 22. Gavrilovskaya IN, Apekina NS, Bernshtein AD, et al.— Pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome virus infection and mode of horizontal transmission in bank voles. *Arch Virol*, 1990, 57-62.
 23. Meyer BJ, Schmaljohn CS.— Persistent hantavirus infections : characteristics and mechanisms. *Trends Microbiol*, 2000, **8**, 61-67.
 24. Nichol ST.— Genetic analysis of hantavirus and their host relationships. In Emergence and control of rodent-borne viral diseases (Saluzzo J.F., Dodet B. eds). *Elsevier*, 1999, 99-109.
 25. Verhagen R, Van den Groen G, Ivanov A, et al.— Occurrence and distribution of hantavirus in wild living mammals in Belgium. *Acta Virol*, 1987, **31**, 43-52.
 26. Escutenaire S, Pastoret PP.— Epidémiologie de l'infection par Hantavirus en Belgique. *Bulletin et mémoires de l'académie royale de médecine en Belgique*, 2001, **156**, 137-147.
 27. Escutenaire S, Chalon P, De Jaegere F, et al.— Behavioral, physiologic and habitat influences on the dynamics of Puumala virus infection in Bank Voles (*Clethrionomys glareolus*). *Emerg Infect Dis*, 2002, **9**, 930-936.
 28. Hansson L.— Small mammal abundance in relation to environmental variable in three Swedish forest phases. *Studia Forestalia Suecica*, 1978, **147**, 1-40.
 29. Olsson GE, White N, Hjalten J, et al.— Habitat factors associated with Bank Voles (*Clethrionomys glareolus*) and concomitant hantavirus in Northern Sweden. *Vector-Borne and zoonotic diseases*, 2005, **5**, 315-323.
 30. Niklasson B, Hornefeldt B, Lundkvist A, et al.— Temporal dynamics of Puumala virus-antibody prevalence in voles and of nephropathia-epidemica incidence in humans. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 134-140.
 31. Wells RM, Sosa-Estani S, Yadon ZE, et al.— An unusual hantavirus outbreak in Southern Argentina : person to person transmission? Hantavirus pulmonary syndrome study group for Patagonia. *Emerg Infect Dis*, 1997, **3**, 171.
 32. Heyman P, Vervoort T, Escutenaire S, et al.— Incidence of hantavirus infection in Belgium. *Virus Res*, 2001, **77**, 71-80.
 33. Penalba C, Halin P, Lanoux P, et al.— Fièvre hémorragique avec syndrome rénal. Aspects épidémiologique et clinique dans le département des Ardennes. *Med Mal Infect*, 1994, **24**, 506-511.
 34. Davis S, Calvet E, Leirs H.— Fluctuating rodent populations and risk to humans from rodent-borne zoonoses. *Vector-borne and zoonotic diseases*, 2005, **5**, 305-314.
 35. Van Hooste WLC.— Hantavirose : ziektebeeld, risicofactoren en preventiemaatregelen. *Médecine du travail et ergonomie*, 2002, **49**, 105-113.
 36. Heyman P, Vervoort T, Colson P, et al.— A major outbreak of hantavirus (HTV) infections in Belgium in 1995 et 1996. *Epidemiol Infect*, 1999, **122**, 447-453.
 37. Ducoffre G.— Maladies infectieuses (laboratoires vigies). *Information sur l'hantavirose. I.S.P.*, 2005, **5**, <http://www.iph.fgov.be/epidemie/labo>
 38. Nguyen S, Penalba C, Bernada C P, et al.— Manifestations respiratoires de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal. *Presse Med*, 2001, 30-32, 55-58.
 39. IPH. Seasonal increase of hantavirus infections in Wallonia. *Infectious diseases in the spotlights*, 2005, **6**, 24.
 40. Vanhille P, Binaut R, Kyndt X, et al.— Fièvre hémorragique avec syndrome rénal. *Néphrologie*, 2001, 22-26, 301-305.
 41. Forlunlund T, Saltevo J, Anttinen J, et al.— Case report : Complications of nephropathia epidemica : three cases. *J Intern Med*, 1992, **232**, 87-90.
 42. Makela S, Ala-Houhala I, Mustonen J, et al.— Renal function and blood pressure five years after Puumala virus-induced nephropathy. *Kidney Int*, 2000, **58**, 1711-1718.
 43. Mustonen J, Helin H, Pietila K, et al.— Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica. *Clin Nephrol*, 1994, **41**, 121-126.
 44. Mustonen J, Malemas S, Helin H, et al.— Mesangiocapillary glomerulonephritis caused by Puumala hantavirus infection. *Nephron*, 2001, **89**, 402-407.
 45. Wichmann D, Slenczka W, Alter P, et al.— Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome S: Diagnostic problems with a known disease. *J Clinical Microbiol*, 2001, **39**, 3414-3416.
 46. Plyusnin A, Kruger DH, Lundkvist A.— Hantavirus infections in Europe. *Adv Virus Res*, 2001, **57**, 105-136.
 47. Geimonen E, Neff S, Raymond T, et al.— Pathogenic and non pathogenic hantaviruses differentially regulate endothelial cell responses. *PNAS*, 2002, **99**, 13837-13842.
 48. Huang C, Jin B, Wang M, et al.— Hemorrhagic fever with renal syndrome : relationship between pathogenesis and cellular immunity. *J Infect Dis*, 1994, **169**, 868-870.
 49. Klingstrom J, Plyusnin A, Vaheri A, et al.— Wild-type Puumala hantavirus infection induces cytokines, C-reactive protein, creatinine, and nitric oxide in Cynomolgus Macaques. *J Virol*, 2002, **76**, 444-449.
 50. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al.— Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*, 1991, **164**, 1119-1127.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Moutschen, Service des Maladies Infectieuses, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
email : MMOUTSCHEN@chu.ulg.ac.be